Zur Frage unterschiedlicher beta-adrenerger Rezeptoren im kapazitiv-venösen System des großen Kreislaufs des Hundes

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael R. Offermann
aus Essen

1981

Aus dem Physiologischen Institut
Lehrstuhl I
der Universität Düsseldorf

Zur Frage unterschiedlicher beta-adrenerger Rezeptoren im kapazitiv-venösen System des großen Kreislaufs des Hundes

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Michael R. Offermann
aus Essen
1981

Gedruck mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Thämer

Korrefernt
gez.: Prof. Dr. Noack

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Ergebnisse	7
Diskussion	14
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21
Lebenslauf	26

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0129

Einleitung

Die Existenz von beta-adrenergen Rezeptoren im kapazitiv-venösen System ist an verschiedenen Spezies belegt worden und wird heute nicht mehr bezweifelt. Anders als bei venösen Alpha-Rezeptoren, deren Stimulation eine Konstriktion der glatten Gefäßmuskelzelle bewirkt, fällt die Wirkung einer Stimulation venöser Beta-Rezeptoren unterschiedlich aus.

An isolierten Venen und an Teilkreisläufen wurden nach Gabe von Isoproterenol sowohl Konstriktionen (12, 22, 33) als auch Dilatationen (9, 18, 30) beobachtet. Einige Arbeitsgruppen sahen eine dosisabhängige Wirkungsumkehr von Isoproterenol: niedrige Dosierungen führten zu einer Dilatation, die durch Beta-Blocker unterdrückt werden konnte, und hohe Dosierungen führten zu einer Konstriktion, die ihrerseits durch Alpha-Blocker unterdrückt werden konnte (2, 6, 7, 10, 16, 31, 33). Eine weitere Arbeitsgruppe beschrieb eine durch Beta-Stimulation hervorgerufene Vasokonstriction, die durch Beta-Blockade abgeschwächt werden konnte (32). In Hinblick auf die Rolle des Venensystems bei der Regulation des Gesamtkreislaufs ist allerdings weniger die Reaktion von Teilabschnitten des Venensystems von Bedeutung, als vielmehr eine Änderung der Kapazität des gesamten Venensystems des großen Kreislaufs. Die Reaktion des integrierten kapazitiv-venösen Systems nach beta-adrenerger Stimulation ist auch schon von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht worden: so konnte gezeigt werden, daß z.B. Isoproterenol die Kapazität des gesamten Venensystems des großen Kreislaufs verringert (15, 19, 20, 26).

Es erhebt sich nun die Frage, ob dieser Effekt über einen oder mehrere Beta-Rezeptoren vermittelt wird. Auch wäre es unter klinischen Gesichtspunkten wichtig zu wis-

sen, ob die sogenannten cardioselektiven Beta-Blocker auch an den Venen angreifen und über den venösen Rückstrom auch indirekt in der Lage sind, die Herztätigkeit zu beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob es im kapazitiv-venösen System des großen Kreislaufs des Hundes unterschiedliche Beta-Rezeptoren gibt. Da adrenerge Rezeptoren bislang weder morphologisch noch biochemisch charakterisiert werden konnten (11), ist ihre Klassifizierung nur pharmakologisch möglich.

Dies wurde nun durch Gabe selektiver Agonisten und Antagonisten versucht. Es wurde der Einfluß des unspezifischen Beta-Agonisten Isoproterenol sowie des beta-2-spezifischen Agonisten Salbutamol vor und nach Gabe des beta-1-spezifischen Antagonisten Practolol auf den arteriellen und venösen Teil des großen Kreislaufs untersucht. Um unspezifische Nebenwirkungen des Beta-Antagonisten auszuschließen, wurden Kontrollexperimente mit dem nicht über adrenerge Rezeptoren wirkenden Angiotensin vorgenommen. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, cardiale Einflüsse und arterielle Pressorezeptorenreflexe auszuschalten.

Methodik

Es wurden 16 mischrassige Hunde beiderlei Geschlechtes mit einem Körpergewicht von 25-37 kg untersucht. Die Tiere erhielten zur Narkoseeinleitung 10 mg/kg Thiobarbital und anschließend 60 mg/kg Chloralose und 600 mg/kg Urethan, sowie 3 mg/kg Morphin s.c.. Sie wurden intubiert und mit reinem Sauerstoff beatmet. Zur Aufhebung der Gerinnung erhielten sie 3 mg/kg Heparin.

Um eine reflektorische Gegenregulation bei Änderungen des arteriellen Blutdruckes zu verhindern, wurde bei allen Tieren der N. vagus im Halsbereich und der Carotissinus-Nerv bds. durchtrennt.

Nach Thorakotomie im 4. oder 5. ICR rechts wurde ein vollständiger cardio-pulmonaler Bypass angelegt (Abb. 1).

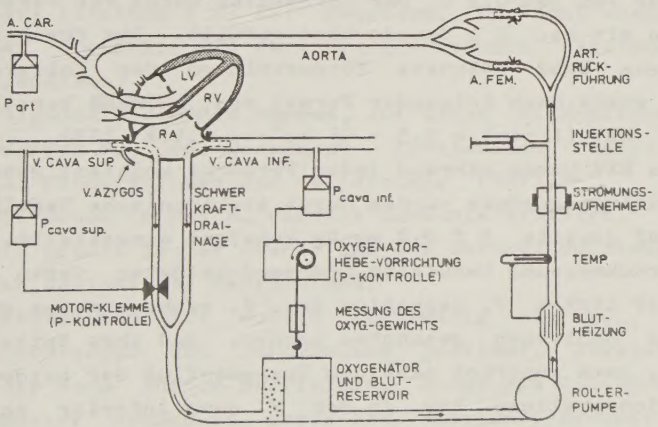

Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus mit extracorporaler Zirkulation

Beide Hohlvenen wurden mittels seitlich perforierter Kunststoffkanülen drainiert, die durch den rechten Vorhof eingeführt worden waren. Dabei wurde auf einen ungehinderten Abfluß aus der V. azygos in die V. cava superior und aus den Vv. hepaticae in die V. cava inferior geachtet. Nach dem Anschluß der Hohlvenen an die extracorporale Zirkulation wurden die Aorta ascendens und die A. pulmonalis mit Hilfe einer Gefäßklemme verschlossen. Das Herz wurde drainiert und die Lungenhili ligiert, um Blutverluste über die Bronchialarterien zu vermeiden. Das gesamte venöse Blut floß in einen Gasdispersions-Oxygenator (GALEN OPTIFLO), der zugleich als Blutreservoir diente. Die Gaszufuhr zum Oxygenator bestand aus einem Gemisch aus reinem Sauerstoff und Carbogen (95% O_2 + 5% CO_2) und wurde so eingestellt, daß ein arterieller pCO_2 von 40 ± 5 mm Hg und ein arterieller pO_2 von ca. 500 mm Hg über die gesamte Versuchsdauer aufrecht erhalten werden konnten. Über eine Rollerpumpe wurde das arterialisierte Blut in die Aa. femorales zurückgeführt. Ein Wärmetauscher im Oxygenator sorgte für eine konstante Körpertemperatur von 38 ± 0,2°C. Der Oxygenator wurde vor Versuchsbeginn mit ca. 2 l Spenderblut gefüllt. Das für den jeweiligen Hund adäquate Fördervolumen der Rollerpumpe (HZV) wurde nach folgender Formel von LOCHNER berechnet:

$$HZV\ (l/min) = 3{,}5 \cdot \sqrt[3]{kg^2} \cdot 0{,}112 \quad (23).$$

Dieses HZV wurde während jedes Versuchs konstant gehalten. Die Hohlvenendrücke wurden durch elektronische Regelkreise auf jeweils 5 ± 0,2 mm Hg konstant eingestellt. Die zur Druckmessung benutzten Cournand-Katheter waren zuvor von der linken V. cephalica bzw. V. saphena magna aus so in die Hohlvenen geschoben worden, daß ihre Spitzen in der V. cava superior nahe dem Zusammenfluß der beiden Vv. brachiocephalicae bzw. in der V. cava inferior ca. 15 cm kaudal des Zwerchfells lagen. Vom Sollwert abweichende Drücke in der V. cava inferior wurden durch eine elektrische Hubeinrichtung korrigiert, mit der die Höhe des

Oxygenators variiert und damit das hydrostatische Druckgefälle zwischen V. cava inferior und Oxygenator beeinflußt werden konnte. Mit Hilfe einer elektrischen Klemme am abführenden Schlauch der V. cava superior wurde ihr Ausflußwiderstand so reguliert, daß der in ihr herrschende Druck ebenfalls konstant gehalten wurde. Wegen ihrer Blutspeicherfunktion wurde die Milz exstirpiert.

Änderungen des intracorporalen Blutvolumens wurden als Gewichtsänderungen des Oxygenators erfaßt und fortlaufend registriert. Eine Abnahme des intracorporalen Blutvolumens zeigte sich an einer Zunahme des Blutvolumens im Oxygenator und umgekehrt. Die Blutvolumenverschiebungen zwischen intra- und extracorporalem Kreislauf beruhten überwiegend auf Änderungen des venösen Blutvolumens; soweit sie durch arterielle Blutvolumenänderungen infolge arterieller Druckschwankungen bedingt waren, wurde dies anhand der von REMINGTON (29) aufgestellten Druck-Volumen-Beziehungen des arteriellen Systems berücksichtigt.

Der arterielle Druck wurde über eine T-Kanüle in der A. carotis communis sinistra mit Hilfe eines Druckaufnehmers (Statham P 23 AA) gemessen. Die Hohlvenendrücke wurden ebenfalls mit zwei Druckaufnehmern (Statham P 23 BB) gemessen.

Folgende Meßgrößen wurden auf einem 8-Kanalschreiber (Dynograph R., Fa. Beckmann) fortlaufend registriert:

das Fördervolumen der Rollerpumpe (HZV),
der Druck in der A. carotis communis sinistra,
die Drücke in der oberen und der unteren Hohlvene und
das Gewicht des Oxygenators.

Im arteriellen Blut wurden regelmäßig pH, pO_2, pCO_2, Basenüberschuß und Serumkalium bestimmt. Abweichungen von der Norm wurden korrigiert, indem die Gaszufuhr zum Oxygenator verändert wurde bzw. Natriumbicarbonat oder Kaliumchlorid infundiert wurde. Ferner wurden Gesamt- und freies Hämoglobin, Hämatokrit und Serumnatrium regelmäßig gemessen.

Folgende Pharmaka wurden bei den Untersuchungen ver-

wendet:

Isoproterenol (Aludrin^{R}, Boehringer Mannheim),
Salbutamol (Sultanol^{R}, Glaxo Pharmazeutika),
Practolol (Dalzig^{R}, ICI Pharmaca),
Angiotensin (Hypertensin^{R}, Geigy) und
Noradrenalin (Arterenol^{R}, Hoechst).

Practolol wurde innerhalb von 2 min, die anderen Pharmaka jeweils innerhalb von 3 min infundiert, alle in jeweils 15 ml 0,9% NaCl gelöst. Vor Beginn und nach Ende der Untersuchungen wurde jedesmal 1 µg/kg Noradrenalin appliziert, um einen Anhalt für die Reaktionslage der Tiere zu erhalten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Paardifferenzentests nach WILCOXON.

Ergebnisse

Isoproterenol wurde in Dosierungen von 0,2 und 0,5 µg/kg appliziert. Die arteriellen Mitteldrücke der untersuchten Hunde lagen vor Gabe von 500 µg/kg Practolol bei 123 bzw. 130 mm Hg und nach Practolol bei 110 bzw. 126 mm Hg (Tab. 1).

Tab. 1: Ausgangswerte für den arteriellen Mitteldruck $\bar{P}_{art}$ bei Gabe verschiedener Pharmaca vor und nach Beta-1-Blockade mit 500 µg/kg Practolol.

	Dosis [µg/kg]	$\bar{P}_{art}$ vor Practolol [mm Hg]	$\bar{P}_{art}$ nach Practolol [mm Hg]	N
Isoproterenol	0,2	100-150 (123 ± 7)	55-150 (110 ± 14)	6
Isoproterenol	0,5	82-160 (130 ± 11)	55-170 (126 ± 15)	8
Salbutamol	2,0	82-197 (151 ± 17)	62-165 (123 ± 15)	6
Angiotensin	0,4	90-120	75-104	3

Die Wirkungen von Isoproterenol seien zunächst anhand einer Originalregistrierung dargestellt (Abb. 2). In diesem Versuch senkte Isoproterenol in einer Dosis von 0,5 µg/kg vor Beta-1-Blockade mit Practolol den arteriellen Mitteldruck um 47 mm Hg und erhöhte das Blutvolumen im Oxygenator um 98 ml, d.h. es verminderte das venöse Blutvolumen um 2,8 ml/kg. Nach Beta-1-Blockade verminderte Isoproterenol den arteriellen Druck um 53 mm Hg und das venöse Blutvolumen um 1,9 ml/kg.

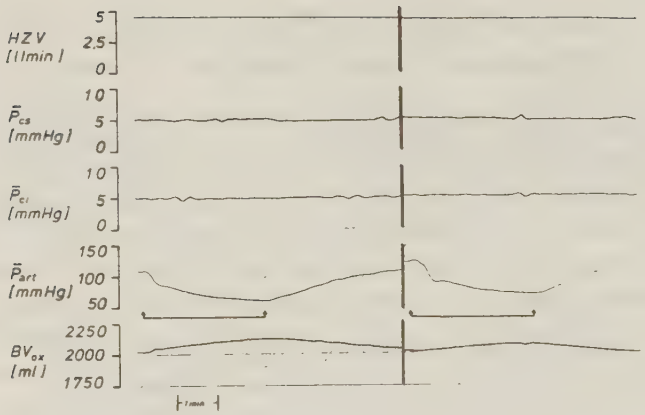

Abb. 2: Wirkungen von 0,5 µg/kg Isoproterenol vor und nach Beta-1-Blockade mit 500 µg/kg Practolol. $\bar{P}_{cs}$ und $\bar{P}_{ci}$ = Druck in der Vena cava superior bzw. inferior, $\bar{P}_{art}$ = arterieller Mitteldruck, BV_{ox} = Blutvolumen im Oxygenator.

In insgesamt 14 gleichartigen Versuchen senkte Isoproterenol in einer Dosis von 0,2 und 0,5 µg/kg vor Gabe von Practolol den arteriellen Druck im Mittel um 15 bzw. 29%. Dieser Effekt war nach Gabe von Practolol nicht signifikant verändert (Tab. 2, Abb. 3). Das venöse Blutvolumen wurde durch 0,2 und 0,5 µg/kg Isoproterenol vor Gabe von Practolol ebenfalls dosisabhängig vermindert, jedoch war diese Wirkung für beide Dosierungen nach Gabe des Beta-1-Blockers um 61% verringert. Die Abnahme des venösen Blutvolumens betrug vor Gabe von Practolol im Mittel 2,5 bzw. 3,4 ml/kg, nachher dagegen nur noch 0,8 bzw. 1,6 ml/kg (Tab. 2. Abb. 3). Dies bedeutet, daß für den venösen Isoproterenol-Effekt die Dosis-Wirkungs-Kurve nach rechts verschoben wurde.

Tab. 2: Änderungen des arteriellen Mitteldruckes ($\bar{P}_{art}$) und des venösen Blutvolumens (BV_{ven}) bei Gabe von Isoproterenol und Salbutamol vor und nach Beta-1-Blockade mit 500 µg/kg Practolol.

	Dosis (µg/kg)	$\Delta \bar{P}_{art}$ [%]			Δ BV_{ven} [ml/kg]			N
		vor	nach	P	vor	nach	P	
Isoproterenol	0,2	-15±5	-19±6	n.s.	-2,5±0,6	-0,8±0,2	<0,05	6
Isoproterenol	0,5	-29±6	-32±8	n.s.	-3,4±0,9	-1,6±0,4	<0,05	8
Salbutamol	2,0	-27±5	-26±3	n.s	-1,2±0,2	-1,2±0,1	n.s.	6

Salbutamol wurde in einer Dosis von 2 µg/kg appliziert. Die Ausgangswerte für den arteriellen Mitteldruck lagen bei 151 mm Hg vor und bei 123 mm Hg nach Gabe von 500 µg/kg Practolol (Tab. 1). Vor Gabe von Practolol senkte Salbutamol den arteriellen Druck im Mittel um 27% und reduzierte das venöse Blutvolumen um 1,2 ml/kg (Tab. 2, Abb. 3). Weder die arterielle noch die venöse Wirkung von Salbutamol wurden durch Practolol signifikant verändert (Tab. 2, Abb. 3).

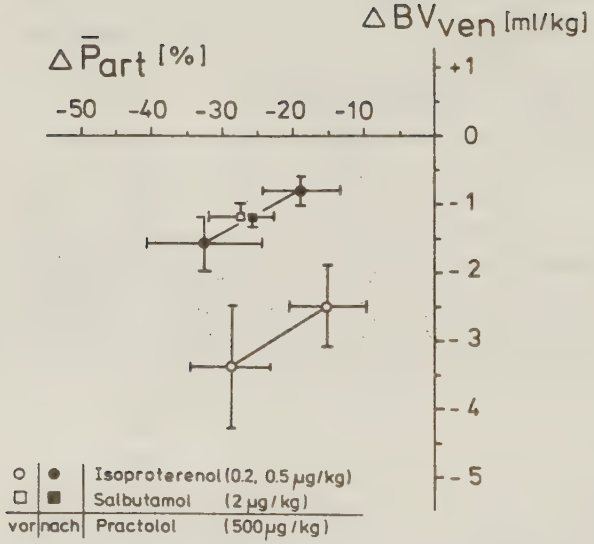

Abb. 3: Wirkungen von Isoproterenol und Salbutamol auf den arteriellen Druck und das venöse Blutvolumen vor und nach Gabe von 500 µg/kg Practolol.

Um mehr als die Hälfte vermindert wurden dagegen sowohl die arterielle als auch die venöse Salbutamol-Wirkung nach einer Steigerung der Practolol-Dosis auf 2500 µg/kg (Abb. 4), und fast vollständig unterdrückt wurden sie bei Verwendung des unspezifischen Beta-Blockers Propranolol in einer Dosierung von 600 µg/kg.

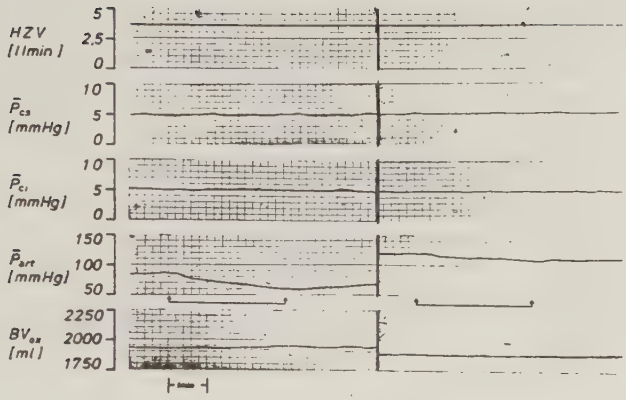

Abb. 4: Wirkungen von 2 µg/kg Salbutamol vor und nach Beta-1-Blockade mit 2500 µg/kg Practolol. Abkürzungen wie in Abb. 2.

Die Eigenwirkung des Beta-1-Blockers Practolol bei einer Dosis von 500 µg/kg ist anhand einer Originalregistrierung in Abb. 5 dargestellt. Practolol steigerte den arteriellen Mitteldruck um 4 mm Hg und senkte das Blutvolumen im Oxygenator um 125 ml, d.h. es erhöhte das venöse Blutvolumen um 3,78 ml/kg.

In 15 gleichartigen Versuchen betrug der arterielle Mitteldruck vor Gabe von Practolol 125 ± 11 mm Hg und nachher 126 ± 11 mm Hg; der Unterschied war nicht signifikant. Das venöse Blutvolumen stieg im Mittel um 3,6 ± 0,4 ml/kg an ($p < 0{,}001$).

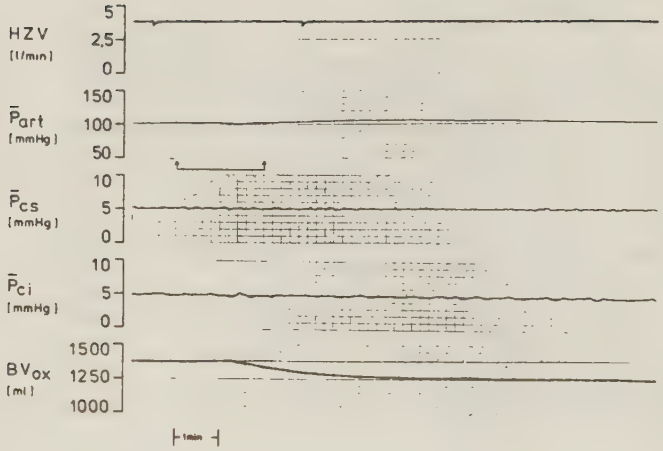

Abb. 5: Wirkungen von 500 µg/kg Practolol auf den arteriellen Mitteldruck und das venöse Blutvolumen. Abkürzungen wie in Abb. 2.

Tab. 3: Wirkungen von 0,4 µg/kg Angiotensin auf den arteriellen Mitteldruck und das venöse Blutvolumen vor und nach Gabe von 500 µg/kg Practolol.

Versuch Nr.	$\Delta \bar{P}_{art}$ [%]		ΔBV_{ven} [ml/kg]	
	vor	nach	vor	nach
1	+ 29	+ 27	- 1,2	- 1,0
2	+ 40	+ 50	- 1,4	- 1,6
3	+ 24	+ 25	- 1,2	- 1,2

Angiotensin wurde in 3 Kontrolluntersuchungen in einer Dosierung von 0,4 µg/kg vor und nach Gabe von 500 µg/kg Practolol untersucht. Es zeigte sich, daß sowohl der durch Angiotensin bewirkte Anstieg des arteriellen Drucks als auch die Verminderung des venösen Blutvolumens durch Practolol nicht verändert wurden (Tab. 3).

Diskussion

Die vorliegende Studie sollte die Frage klären, ob im Gegensatz zu den Arterien an den Venen unterschiedliche Typen von Beta-Rezeptoren existieren, was in der Literatur von einigen Autoren für möglich gehalten wird (5, 8, 14). Die meisten Untersuchungen, die sich mit Gefäßreaktionen bei adrenerger Stimulation beschäftigten, betrafen entweder ausschließlich arterielle Effekte am großen Kreislauf, oder aber venöse Reaktionen teils an isolierten Venenpräparaten, teils am venösen Schenkel von Teilkreisläufen. Es ist nicht möglich, aus den so erhaltenen Ergebnissen Rückschlüsse auf das Verhalten des Gesamtkreislaufs zu ziehen. Vielmehr ist es notwendig, um für die Kreislaufregulation gültige Ergebnisse zu erhalten, das hämodynamische Verhalten des großen Kreislaufs in seiner Gesamtheit zu betrachten. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit die Wirkungen verschiedener Beta-Rezeptoren-Stimulatoren vor und nach Gabe eines Beta-1-selektiven Antagonisten auf das arterielle und das integrierte kapazitiv-venöse System des großen Kreislaufs des Hundes untersucht.

Dabei zeigte sich, daß Isoproterenol zu einer dosisabhängigen Senkung des arteriellen Mitteldruckes führte. Diese Isoproterenol-Wirkung konnte durch den Beta-1-Blocker Practolol nicht beeinflußt werden, was bestätigt, daß das arterielle Gefäßbett nur Beta-2-Rezeptoren enthält.

Andererseits führte Isoproterenol zu einer ebenfalls dosisabhängigen Verminderung des venösen Blutvolumens, was sich in diesem speziellen Versuchsaufbau an einer Zunahme des Oxygenatorgewichtes zeigte. Eine Verminderung des venösen Blutvolumens dürfte unter den gegebenen Versuchsbedingungen, nämlich bei konstantem Blutfluß (HZV) und konstanten Hohlvenendrücken, als Folge einer Kon-

striktion der venösen Kapazitätsgefäße zu deuten sein.

Diese durch Isoproterenol hervorgerufene Verminderung der venösen Gefäßkapazität wurde durch den Beta-1-Antagonisten Practolol erheblich reduziert, d.h. der untersuchte Teil der Dosis-Wirkungs-Kurve wurde nach rechts verschoben. Hieraus muß der Schluß gezogen werden, daß auf der venösen Seite neben Beta-2-Rezeptoren auch Beta-1-Rezeptoren existieren.

Das würde bedeuten, daß im Gegensatz zu den Arterien die Venen auf eine Beta-Stimulation als Summeneffekt mit einer Konstriktion antworten, die sowohl über Beta-2- als auch über Beta-1-Rezeptoren vermittelt wird. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß venöse Teilbereiche doch dilatierten.

Drei Einwände könnten gegen diese Interpretation der Versuchsergebnisse erhoben werden: Erstens könnte die Verminderung des venösen Blutvolumens nicht Ausdruck einer aktiven Konstriktion der Kapazitätsgefäße sein, sondern nur eine druckpassive Auswirkung der Senkung des arteriellen Druckes. Zweitens könnte die Verminderung der Isoproterenol-Wirkung auf die Kapazitätsgefäße durch Practolol aufgrund einer zu hohen Practolol-Dosierung erfolgt sein, weswegen nicht mehr nur Beta-1-, sondern auch schon Beta-2-Rezeptoren blockiert wurden. Drittens könnte die Verminderung der venösen Isoproterenol-Wirkung auf einer unspezifischen Hemmung durch Practolol beruhen.

Gegen den ersten Einwand spricht folgendes: Die Annahme, die Verminderung des venösen Blutvolumens sei Ausdruck einer Venokonstriktion, wird durch frühere Untersuchungen gestützt (25, 27). Es wurde dort gezeigt, daß die arterielle und die venöse Reaktion zeitlich gegeneinander verschoben ablaufen (27). Außerdem konnte mit dem Alpha-Stimulator Xylometazolin unter den gleichen Versuchsbedingungen das venöse Blutvolumen verringert werden, obwohl der arterielle Mitteldruck gleich-

zeitg anstieg (25). Auch im Rahmen dieser Studie wurden Kontrolluntersuchungen zur Klärung dieses Einwandes durchgeführt. Bei einer Reihe von Hunden wurde der beta-2-spezifische Stimulator Salbutamol in einer Dosierung von 2 µg/kg ebenso wie Isoproterenol vor und nach Gabe von 500 µg/kg Practolol appliziert. Vor Practolol bewirkte Salbutamol die gleiche Senkung des arteriellen Mitteldruckes wie 0,5 µg/kg Isoproterenol. Der venöse Effekt von Salbutamol fiel jedoch geringer als der von Isoproterenol aus. Wäre nun der venöse Effekt beider Substanzen rein passiver Natur und nur indirekt durch die arterielle Drucksenkung bedingt, dann ließe sich der erhebliche Unterschied beider Stimulatoren in ihrer Wirkung auf die Venen bei gleich starkem arteriellen Druckabfall nicht erklären. Die Verminderung der venösen Kapazität dürfte somit Ausdruck einer Venokonstriktion sein.

Gegen den zweiten Einwand ist folgendes anzuführen: Die nach Applikation von Salbutamol beobachtete Abnahme des arteriellen Blutdruckes sowie die Verminderung des venösen Blutvolumens sind auf die Stimulation der an beiden Schenkeln des großen Kreislaufs vorhandenen Beta-2-Rezeptoren zurückzuführen. Nach Gabe von Practolol in einer Dosierung von 500 µg/kg waren beide Salbutamol-Effekte unverändert, d.h. in dieser Dosierung hatte Practolol tatsächlich nur Beta-1-, aber noch keine Beta-2-Rezeptoren blockiert. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Befunden von WASSERMANN (34). Im Gegensatz hierzu reduzierte Practolol in einer Dosierung von 2500 µg/kg die arterielle und die venöse Salbutamol-Wirkung um ca. 50%. Offensichtlich blockierte Practolol in dieser Dosierung nicht mehr nur Beta-1-, sondern auch schon Beta-2-Rezeptoren. Somit ist zu folgern, daß derjenige venöse Isoproterenol-Effekt, der nach Gabe von Practolol in einer Dosierung von 500 µg/kg noch zu beobachten war, ausschließlich Ausdruck einer Stimulation von Beta-2-Rezeptoren war. Mit dieser Deutung steht im Einklang, daß der verbliebene

Effekt von Isoproterenol nach Practolol durch den unspezifischen Beta-Blocker Pindolol unterdrückt werden konnte (26).

Der dritte Einwand kann wie folgt widerlegt werden: Um auszuschließen, daß die Verminderung des venösen Isoproterenol-Effektes durch Practolol auf einer unspezifischen Wirkung von Practolol beruht, die nicht über adrenerge Rezeptoren vermittelt wird, wurde der Einfluß von Practolol auf eine durch Angiotensin hervorgerufene Venokonstriktion untersucht. Angiotensin wurde deshalb gewählt, weil seine Wirkung nicht über adrenerge Rezeptoren vermittelt wird. Es zeigte sich, daß der Angiotensin-Effekt nicht durch Practolol beeinflußt werden konnte, d.h. die Practolol-Wirkung ist tatsächlich auf eine Blockade von adrenergen Beta-1-Rezeptoren zurückzuführen und nicht etwa auf eine unspezifische Änderung des Tonus der glatten Gefäßmuskelzelle. Zusätzlich untermauert wird diese Schlußfolgerung noch dadurch, daß weder die arterielle noch die venöse Wirkung von Salbutamol durch 500 µg/kg Practolol verändert wurde. Eine unspezifische Wirkung von Practolol kann damit ausgeschlossen werden.

Bei allen Experimenten wurde stets Practolol als selektiver Beta-1-Antagonist in Verbindung mit verschiedenen Substanzen verwendet. Da offenbar am venösen Gefäßbett Beta-1-Rezeptoren existieren, war zu erwarten, daß bei alleiniger Gabe des Beta-1-Antagonisten die Wirkung endogener Katecholamine abgeschwächt werden und damit die venöse Gefäßkapazität zunehmen würde. In 15 Einzelexperimenten zeigte sich, daß Practolol in einer Dosierung von 500 µg/kg den arteriellen Mitteldruck nicht beeinflußte, was auch nicht anders zu erwarten war, da ja das arterielle Gefäßbett nur Beta-2-Rezeptoren besitzt. Das venöse Blutvolumen nahm dagegen unter Practolol erheblich zu. Dies läßt sich nur dadurch erklären, daß die alleinige Gabe von Practolol die Wirkung endogener Katecholamine verminderte und so zu einem venösen

Pooling führte. Ebenso konnte in früheren Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe gezeigt werden, daß neben Practolol auch die unspezifischen Beta-Blocker Pindolol und Propranolol zu einem erheblichen Anstieg der venösen Kapazität führen (26). Die Ergebnisse anderer Autoren werden durch diese Untersuchung gestützt: BROD z.B. sah nach Gabe von Propranolol an Teilkreisläufen eine Zunahme der venösen Kapazität (4), ATTERHÖG registrierte venenpletysmographisch eine Kapazitätssteigerung am Unterarm nach Applikation von Pindolol (1), und CAESAR beobachtete sogar nach Anwendung des beta-1-selektiven Antagonisten Atenolol bei Patienten mit manifester Hypertonie mittels Venenverschlußpletysmographie am Unterarm und Unterschenkel eine Zunahme der venösen Gefäßkapazität (5). Allein die Arbeitsgruppe um BISCHOFF konnte mit Hilfe venenverschlußpletysmographischer Registrierungen am Unterarm keine Beeinflussung der venösen Isoproterenol-Wirkung nach Gabe von Practolol feststellen (3).

Practolol hat eine verhältnismäßig lange Plasma-Halbwerts-Zeit von ca. 6 Stunden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (14) wurde die maximale Wirkung in den vorliegenden Versuchen nicht vor Ablauf eines Beobachtungszeitraumes von 15 - 20 min erreicht. Es wäre vorstellbar, daß während dieses Beobachtungszeitraumes transkapilläre Flüssigkeitsverschiebungen aufgetreten sind, die die Meßergebnisse hätten beeinflussen können. Zwar sind solche Veränderungen der kapillären Filtrations- und Reabsorptionsrate nicht gesondert im Rahmen dieser Studie untersucht worden, jedoch läßt sich die Tendenz abschätzen, in welcher Richtung die Meßergebnisse möglicherweise verändert wurden. Da es nach Practolol zu einer Dilatation im Bereich der kleinen Venen und Venolen kam, müßte der postkapilläre Widerstand vermindert worden sein. Infolgedessen müßte der Kapillardruck abgenommen und damit die kapilläre Reabsorption zugenommen haben. Dadurch hätte das Oxygenatorgewicht zunehmen müssen. Folglich wäre

die nach Practolol beobachtete venöse Kapazitätszunahme unterschätzt worden. Ein daraus resultierender Fehler hätte also, wenn es ihn gab, den genannten Effekt nur verkleinert, nicht aber hervorgerufen.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich folgendes Bild: Die historische Zuordnung von Beta-1-Rezeptoren zu bestimmten Geweben nach LANDS (21) muß erweitert werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß im Gegensatz zu den Widerstandsgefäßen die Kapazitätsgefäße neben Beta-2- auch Beta-1-Rezeptoren besitzen. Eine Stimulation beider Rezeptor-Typen führt zu einer Verminderung der venösen Gefäßkapazität. Somit bewirken nicht nur unspezifische Beta-Blocker, sondern auch selektive Beta-1-Blocker ein venöses Pooling. Dieser Effekt für sich allein muß zu einer Verminderung des venösen Rückstromes zum Herzen und damit zu einer Senkung des Herzzeitvolumens und des arteriellen Druckes führen. Dies bedeutet eine Senkung der Vor- und der Nachlast des Herzens. Möglicherweise ist dies eine weitere Teilkomponente der antianginösen und antihypertensiven Wirkung der sogenannten kardioselektiven Beta-Blocker.

Zusammenfassung

Zur Klärung der Frage, ob es am integrierten kapazitiv-venösen System des großen Kreislaufs verschiedene Typen von Beta-Rezeptoren existieren, wurden 17 Hunde mit einem Gewicht zwischen 25 und 39 kg untersucht. Nach Splenektomie wurde ein cardio-pulmonaler Bypass angelegt sowie die arteriellen Pressorezeptoren denerviert. Das Fördervolumen der Rollerpumpe (HZV) und die beiden Hohlvenendrücke wurden konstant gehalten. 0,2 und 0,5 µg/kg Isoproterenol und 2 µg/kg Salbutamol wurden jeweils vor und nach Gabe von 500 µg/kg Practolol infundiert. Isoproterenol senkte den arteriellen Blutdruck und das integrierte venöse Blutvolumen des großen Kreislaufs dosisabhängig. Durch Practolol blieb die arterielle Drucksenkung unbeeinflußt, die Senkung des venösen Blutvolumens fiel jedoch um 61% geringer aus, ($p < 0,05$). Die Dosis-Wirkungs-Kurve für den venösen Effekt von Isoproterenol wurde somit durch Practolol nach rechts verschoben. Salbutamol wirkte qualitativ ebenso wie Isoproterenol, jedoch wurde weder der arterielle noch der venöse Effekt durch Practolol abgeschwächt.

Es wird der Schluß gezogen, daß es im Venensystem sowohl Beta-1- als auch Beta-2-Rezeptoren gibt. Eine Stimulation beider Rezeptor-Typen führt zu einer Verminderung der venösen Gefäßkapazität. Dieser Effekt dürfte auf einer überwiegenden konstriktion des kapazitiv-venösen Systems beruhen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ATTERHÖG, J.-H., H. Duner, B. Pernow:
Hemodynamic effect of pindolol in essential hypertension with special reference to the resistance of capacitans vessels of the forearm.
Acta med. scand. 199, 251-258 (1976).

2. AXELSSON, J., B. Johansson, O. Jonsson, B. Wahlström:
The effect of adrenergic drugs on electrical and mechanical activity of the portal vein.
Bibl. Anat. 8, 16-20 (1966).

3. BISCHOFF, K., N. Larsen, C. Mucha, K.W. Westermann:
Die Reaktion der arteriellen und venösen Gefäßperipherie auf beta-aktive Substanzen.
Med. Klin. 71, 1239-1243 (1976).

4. BROD, J.:
Diskussionsbeitrag. In: W. Schweitzer (Hrsg.):
Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft, S. 162.
Bern: Huber 1976.

5. CAESAR, K., F. Saborowski, R. Lang, K.A. Meurer, W. Kaufmann:
Veränderungen der peripheren arteriellen Durchblutung und venösen Kapazität bei arterieller Hypertonie und deren Beziehung zur antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 43, 218 (1977).

6. CARRUBA, M., V. Mandelli, P. Mantegazza:
The effect of angiotensin II and other vasoactive drugs on isolated portal vein preparations.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 201, 224-233 (1973).

7. CLEMENT, D., P. Vanhontte:
Effects of monoamines on the capacity of isolated veins.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 166, 181-183 (1967).

8. COHEN, M.L., K.S. Wiley:
Specific enhancement of norepinephrine-induced contractions in rat veins after beta-adrenergic antagonists.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201, 406-416 (1977).

9. Collier, J.G., C. Nachev, B.F. Robinson:
Effects of catecholamines and other vasoactive substances on superficial handveins in man.
Clin. Sci. 43, 455-467 (1972).

10. COUPAR, I.M.:
The effect of isoprenaline on adrenoceptors in human saphenous vein.
Br. J. Pharmacol. 39, 465-475 (1970).

11. FURCHGOTT, R.F.:
Classification of adrenoceptors; an evaluation from the standpoint of receptor theory. In: H. Blaschko und E. Muscholl (Hrsg.): "Catecholamines", S. 283.
Berlin: Springer 1972.

12. GAILER, K.A.J., P.A. Horsey, P. Turner:
The relative potency of some beta-adrenoceptor agonists on isolated human veins.
Eur. J. Pharmacol. 16, 136-141 (1971).

13. GIBSON, D.G., D.J. Coltard:
Haemodynamic effects of intravenous salbutamol in patients with mitral valve desease: comparison with isoprenaline and atropine.
Postgrad. Med.J., Suppl. Vol. 47, 40-44 (1971).

14. GREEN, J.F., J.D. Moore, E.S. Atix, R. Zelis:
Pressure-flow relationships in the peripheral circulation of the dog with practolol.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2, 17-21 (1975).

15. GREEN, J.F.:
Mechanism of action of isoproterenol on venous return.
Am. J. Physiol. 232, 152-156 (1977).

16. GUIMARAES, S., W. Osswald:
Adrenergic receptors in the veins of the dog.
Eur. J. Pharmacol. 5, 133-140 (1969).

17. HARMS, J.:
Human and animal studies in vitro and in vivo. In: Cardioselective beta-adrenoceptor blocking agents.
Rijswijk: Europrint 1977.

18. HUGHES, J., J.R. Vane:
An analysis of the responses of the isolated portal vein of the rabbit to electrical stimulation and to drugs.
Br. J. Pharmacol. 39, 465-475 (1970).

19. IMAI, Y., K. Satoh, N. Taira:
Role of the peripheral vasculature in changes in venous return caused by isoproterenol, norepinephrine and methoxamine in anaesthesized dogs.
Circ. Res. 43, 553-561 (1978).

20. KAISER, G.A., J. Ross jr., E. Braunwald:
Alpha and beta adrenergic receptor mechanisms in the systemic venous bed.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 156-162 (1964).

21. LANDS, A.M., A. Arnold, J.P. McAnliff, F.P. Luduens, T.G. Brown jr.:
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature (Lond.) 214, 597-598 (1967).

22. LOCHNER, W., E.R. Müller-Ruchholtz, H.-M. Lösch, E. Grund:
Kreislaufwirkungen einer Beta-Blockade bzw. beta-adrenergen Stimulation unter besonderer Berücksichtigung des kapazitiv-venösen Systems des großen Kreislaufs.
Intern. Symposion über Beta-Blockade, Rottach-Egern 1977. In: W. Mäurer, A. Schöming, R. Dietz und P. Lichtlen (Hrsg.): Beta-Blockade 1977; S. 148-156. Stuttgart: Thieme 1978.

23. LOCHNER, W.:
Zur Physiologie des kleinen Kreislaufs.
In: Bad Oeynhausener Gespräche I (Lungen und kleiner Kreislauf).
Berlin: Springer 1957.

24. LYONS, B.L., C.R. Swaine:
Effects of adrenergic blocking agents on response of rabbit arterial and venous strips to catecholamines.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 1422-1425 (1970).

25. MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R., H.-M. Lösch, E. Grund, W. Lochner:
Effect of alpha adrenergic receptor stimulation on integrated systemic venous bed.
Pflügers Arch. 370, 247-251 (1977).

26. MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R., H.-M. Lösch, E. Grund, W. Lochner:
Effect of beta adrenergic receptor stimulation on integrated systemic venous bed.
Pflügers Arch. 370, 247-251 (1977).

27. MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R.:
Beeinflussung des venösen Systems des großen Kreislaufs durch Stimulation und Blockade von Alpha- und Beta-Rezeptoren.
In: K.H. Weiss u. G. Cunitz (Hrsg.): 25 Jahre DGAI, Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 130, S. 20-30.
Berlin: Springer 1980.

28. PEGRAM, B.L., R.D. Beran, J.A. Beran:
Facial vein of the rabbit.
Circ. Res. 39, 854-860 (1976).

29. REMINGTON, J.W., W.F. Hamilton:
Quantitative calculation of the time course of cardiac ejection from the pressure pulse.
Am. J. Physiol. 148, 25-34 (1947).

30. SHARPEY-SCHAFER, E.P., J. Ginsburg:
Humoral agents and venous tone. Effects of catecholamines, 5-hydroxytryptamine, histamine and nitrites.
Lancet 1962, 1337-1340.

31. SOMLYO, A.V., A.P. Somlyo:
Effect of angiotensine and beta adrenergic stimulation on venous smooth muscle.
Am. Heart J. 71, 568-570 (1966).

32. STRUBELT, O., E. Prael:
Pharmakologische Wirkungen auf die Kontraktionsfrequenz der isolierten Rattenpfortader.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198, 277-291 (1972).

33. SUTTER, M.C.:
The pharmacology of isolated veins.
Br. J. Pharmacol. 24, 742-751 (1972).

34. WASSERMANN, M.A., B. Levy:
Selective beta adrenergic receptor antagonism in the anaesthetized dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 357-367 (1974).

Lebenslauf

Am 14.03.1953 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Ingeborg und Friederich Offermann in Essen geboren.

Ich besuchte ab 1959 die Volksschule und ab 1964 das neusprachliche Humboldt-Gymnasium in Essen, an dem ich im Mai 1973 die Reifeprüfung bestand.

Es folgte eine fast sechsjährige Wartezeit auf einen Studienplatz für Medizin, während der ich eine Berufsausbildung als Fahrlehrer abschloß, eine zweijährige Dienstzeit bei der Bundeswehr absolvierte und in verschiedenen Essener Krankenhäusern als Krankenpfleger tätig war.

Im April 1978 begann ich das Studium der Medizin an der Düsseldorfer Universität. Am 2.4.1980 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 13.4.1981 den ersten Teil ärztlichen Prüfung. Ich beabsichtige, mein Studium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung im März 1984 zu beenden.

Im Juni 1980 begann ich mit meiner Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E.R. Müller-Ruchholtz am Physiologischen Institut I der Universität Düsseldorf.

Herrn Prof. Dr. med. E.R. Müller-Ruchholtz danke ich herzlichst für die Überlassung des interessanten Themas. Wäre er nicht jederzeit ansprechbar und bereit gewesen, durch Rat und Tat zur Seite zu stehen, hätte es wohl überaus große Schwierigkeiten bei der Realisierung des Projektes gegeben.

Herrn Dr. med. Wolff Thies danke ich nicht minder herzlich für die gründliche Einweisung und die freundschaftliche Zusammenheit in der täglichen Laborroutine, die Geduld nie vermissen ließ.

Frl. Aldus und Frau Karamichael danke ich sehr für ihre moralische und auch tatkräftige technische Unterstützung.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353